

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N^o

POUR

142

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Jean-Claude BOUXIN

Né le 8 juillet 1902, à Toulouse (Haute-Garonne)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE

Président : M. NOBÉCOURT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

145

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Jean-Claude BOUXIN

Né le 8 juillet 1902, à Toulouse (Haute-Garonne)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE

Président: M. NOBÉCOURT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — DOYEN. . . M. ROGER.

LES PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÈRE.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZÉOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 METZGER . . Obstétrique.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.
 N. Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale
LE LORIER .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798. l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

*Modeste témoignage de l'honneur
qu'il nous fait en voulant bien accep-
ter la présidence de cette thèse et en
remerciement de l'accueil qu'il nous
a fait dans son service.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT (Charité).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (Saint-Antoine).

MONSIEUR LE DOCTEUR BRUHL (Bichat).

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER (Broussais).

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT (Bretonneau).

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN (Salpêtrière).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU (Tarnier).

MONSIEUR LE DOCTEUR HALPHEN (Pitié).

MONSIEUR LE DOCTEUR DUPUY-DUTEMPS (Saint-Louis).

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURER (Tenon).

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. TANRET

*Qui a bien voulu mettre à ma
disposition sa riche documentation
et me guider dans l'accomplisse-
ment de ce travail.*

*Hommage de profonde reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PRETET

*Qui m'a aidé de ses conseils et de
son expérience.*

A MONSIEUR NEPVEUX

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

MEIS ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE

I. — INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, les meilleurs agents thérapeutiques utilisés contre le rachitisme infantile étaient surtout empiriques. Depuis très longtemps, l'huile de foie de morue donnait de bons résultats, sans que l'on puisse savoir à quel principe était due son efficacité. D'autre part, l'exposition à la lumière solaire, et plus récemment l'exposition aux rayons ultra-violets, avait aussi une action favorable contre le rachitisme, mais l'explication de ce phénomène était encore mystérieuse ; il semblait difficile de trouver une corrélation entre deux agents thérapeutiques aussi dissemblables.

L'expérimentation sur les rats blancs, que l'on peut rendre rachitiques sous une influence uniquement alimentaire, permet de constater que le principe actif de l'huile de foie de morue siégeait dans l'insaponifiable de cette huile. Ce principe actif serait

même, pour certains auteurs, une vitamine, la vitamine D.

Des expérimentateurs eurent alors l'idée d'exposer certains aliments aux rayons ultra-violetset de contrôler ensuite leur pouvoir anti-rachitique.

C'est ainsi qu'ils furent amenés à découvrir les propriétés anti-rachitiques de la cholestérine d'abord, et finalement de l'ergostérine, corps que Ch. Tanret avait déjà découvert en 1889 dans l'ergot de seigle.

II. — HISTORIQUE

En 1889, Ch. Tanret, au cours de recherches sur le seigle ergoté (d'où il avait précédemment isolé l'ergotinine), découvrait dans ce champignon des cristaux offrant une grande ressemblance avec la cholestérine. La présence de cholestérine dans l'ergot avait déjà été signalée par Ludwig en 1868. Mais les cristaux trouvés par Tanret ne présentaient ni les solubilités, ni les pouvoirs rotatoires de la cholestérine ; il rechercha donc s'ils ne représentaient pas un isomère végétal de la cholestérine, ou si au contraire ce ne serait pas un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle. La suite de ses expériences fut en faveur de cette dernière hypothèse, et comme les propriétés de ce nouveau corps se rapprochaient beaucoup de celles de la cholestérine, Tanret lui donna le nom d'ergostérine.

Dès cette époque, ce chimiste définit les propriétés physiques et chimiques de l'ergostérine, et indique la manière de l'obtenir :

L'ergostérine, appelée encore ergostérol, est un lipoïde de la famille des stérines. C'est un alcool primaire à trois liaisons éthyléniques, ayant pour formule :



Ce corps cristallisé est complètement insoluble dans l'eau, soluble en diverses proportions dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone. Son point de fusion est inférieur à 142° ; il est précipité par la digitonine.

Son pouvoir rotatoire est -126° en solution chloroformique. Dans le spectre, il présente trois bandes d'absorption vers l'extrémité la plus éloignée de l'ultra-violet, aux longueurs d'onde 271, 282, 294 $\mu\mu$.

La découverte de l'ergostérine n'avait alors qu'un intérêt purement scientifique, et pendant longtemps, à l'exception de Gérard, de Lille, personne ne s'en occupa.

En 1892 en effet, Gérard extrait de l'ergostérine de divers cryptogames inférieurs. En 1895, il en trouve dans la levure de bière mais en quantité infime; enfin en 1898, il en trouve encore dans des cultures de staphylocoque blanc et dans une algue, le fucus crispus.

En 1908, M. G. Tanret, étudiant deux variétés d'ergot, l'ergot de diss (graminée algérienne), et l'ergot d'avoine, montre que l'on peut en extraire de l'ergostérine, avec même un rendement plus élevé qu'à partir de l'ergot de seigle.

En 1925, les chercheurs américains, anglais, allemands, au cours d'investigations sur la thérapeutique du rachitisme, découvrent les propriétés surprenantes de l'ergostérine dans la prévention et la guérison du rachitisme expérimental et humain.

III. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

En 1924, les Américains Hess, Weinstock et Helman, et d'autre part Steenbock et Black entreprennent simultanément les premières recherches.

On savait déjà que l'huile de foie de morue avait la propriété de guérir le rachitisme, grâce à une substance inconnue qu'elle contenait ; cette substance était considérée par certains comme étant une vitamine, la vitamine D. L'existence de cette vitamine n'étant pas admise par tous les auteurs, nous l'appellerons le facteur D antirachitique. D'autre part, en 1918, Huldschinsky avait montré que les rayons ultra-violets émis par la lampe à vapeur de mercure, ou par la lumière solaire, prévenaient et guérissaient le rachitisme expérimental du rat, et le rachitisme spontané de l'enfant.

Vers la fin de 1924, Hess de New-York, et ses collaborateurs, rapportent que des aliments variés, par exemple des huiles végétales, qui par elles-mêmes sont inertes vis-à-vis du rachitisme peuvent acquérir des propriétés anti-rachitiques si on les expose à la lumière de la lampe à vapeur de mercure. Ce fait leur semble remarquable par sa signification biologique possible, mais n'est accueilli qu'avec scepticisme par tous les chercheurs.

Quelques mois après, Hess montre que dans les huiles ainsi irradiées, c'est la partie insaponifiable qui reçoit l'activation. Il suppose alors que cet insaponifiable peut être la cholestérine et en effet, en 1925, il montre que la cholestérine peut devenir antirachitique après irradiation.

De leur côté, Steenbock et Black arrivent à des résultats à peu près identiques.

En outre, on avait remarqué un fait curieux ; l'huile de foie de morue, qui est active spontanément, perd son pouvoir antirachitique si on l'irradie longuement par les rayons ultra-violets.

Rosenheim et Webster, de Londres, s'intéressent alors à cette question, en même temps que Windaus et Pohl, de Goettingue mais l'on peut dire que ce fut vraiment Rosenheim qui l'éclaircit complètement.

En 1925, Rosenheim conduit ses recherches sur le rachitisme expérimental de rats soumis à un régime rachitigène déficient en phosphore. Le diagnostic des progrès du rachitisme est fait par des radiographies et par le dosage des phosphates inorganiques du sang.

Il confirme d'abord que l'irradiation de la cholestérine lui confère des propriétés antirachitiques. En cherchant quelles sont les meilleures conditions d'irradiation, il montre que l'activation est obtenue par une demi-heure d'exposition à la lumière d'une source quelconque de rayons ultra-violets, dans une atmosphère privée d'oxygène, et qu'une irradiation trop prolongée détruit l'activation.

Dans ces conditions 0,2 mg. de cholestérine irradiée représente la dose quotidienne nécessaire pour prévenir le rachitisme du rat.

Pour la première fois en France, Fabre et Simonnet confirment ces recherches. Leurs expériences portent sur des rats soumis à la diète rachitigène de Pappenheimer et le diagnostic des progrès du rachitisme est fait par des examens macroscopiques, histologiques et radiographiques. Ils concluent que la cholestérine irradiée prévient le rachitisme à la dose journalière de 1,5 mgr. Ces résultats équivalent à l'administration de 15 à 30 cgr. d'huile de foie de morue, ou de 3 mgr. d'insaponifiable de cette huile.

Rosenheim se propose ensuite de séparer et de concentrer la partie active de la cholestérine irradiée. En traitant celle-ci par la digitonine en solution alcoolique, on peut en séparer une substance amorphe. Cette dernière substance, qui représente environ la centième partie du produit initial, prévient le rachitisme expérimental du rat, à la dose journalière de 1/1000 de mgr. tandis que la cholestérine restante se montre totalement inactive.

Enfin cet auteur montre que seules les stérines que l'on trouve dans les tissus animaux et végétaux, c'est-à-dire la cholestérine, la sitostérine et l'ergostérine, peuvent être activées par la lumière ultraviolette. La coprostérine et l'amyrol, membres du groupe des stérines excrémentitielles, ne peuvent être activées. Dans la structure moléculaire de la stérine, le groupement alcool secondaire et les trois

doubles liaisons éthyléniques doivent rester intacts pour que se produisent les propriétés antirachitiques sous l'effet de l'irradiation.

Ainsi donc, la cholestérine purifiée chimiquement a perdu la propriété d'acquérir le pouvoir antirachitique, et, coïncidant avec cela, la cholestérine ainsi purifiée ne possède plus de spectre d'absorption dans l'ultra-violet, spectre que l'on peut observer quand la cholestérine est purifiée par des moyens physiques seulement.

On peut donc admettre que la cholestérine contient une impureté qui possède à elle seule le pouvoir antirachitique après irradiation. Cette hypothèse d'une impureté dans la cholestérine avait d'ailleurs été faite déjà en 1925 par les Américains Steenbock et Black et aussi par Schluss et Morse.

En cherchant la nature de cette impureté, Rosenheim trouve que c'est une stérine, dont l'ergostérine représente le seul type connu.

En effet la cholestérine non purifiée présente une bande d'absorption caractéristique dans l'ultra-violet, entre 260 et 300 $\mu\mu$ de longueur d'onde. L'ergostérine présente une bande identique mais environ 1.500 à 2.000 fois plus prononcée, entre les longueurs d'onde de 270 à 295 $\mu\mu$. En outre, Windaus, qui pendant un certain temps collabora avec Rosenheim, montre que la cholestérine renferme 1/60 de substance devenant antirachitique par irradiation. Il mélange donc avec de la cholestérine purifiée chimiquement, 1/60 d'ergostérine et obtient un corps

absolument identique, chimiquement et physiquement à la cholestérine ordinaire.

Ainsi cette impureté qui seule peut acquérir le pouvoir antirachitique est l'ergostérine, c'est le profacteur D, devenant facteur D par exposition à la lumière ultra-violette.

Rosenheim montre que l'ergostérine irradiée, à la dose de $1/10.000$ à $1/20.000$ de mgr. par jour prévient le rachitisme expérimental du rat, et que 5 mg. de cette substance équivalent à un litre de bonne huile de foie de morue.

Holtz, en Allemagne, avec de l'ergostérine irradiée par une lampe à magnésium, guérit le rachitisme du rat, en deux à trois semaines à la dose de 0,01 mgr. par jour.

C'est seulement en 1928 que l'action expérimentale de l'ergostérine est confirmée en France par Fabre et Simonnet, puis par Roussel et Guilhon avec des doses de $1/1000$ de mgr. par jour.

Lorsqu'on irradie l'ergostérine, au moment où apparaissent les propriétés antirachitiques, les 3 bandes d'absorption situées entre 271 et 294 $\mu\mu$ disparaissent, et il se forme une nouvelle bande caractéristique entre 230 et 260 $\mu\mu$ avec maximum à 247 $\mu\mu$. En même temps aussi disparaît la précipitabilité par la digitonine.

Pohl en Allemagne, ainsi que les Anglais Morton, Heilbron et Kam ont trouvé que cette bande était caractéristique du facteur D.

Si l'irradiation continue trop longtemps, plus de

six heures environ, la nouvelle bande caractéristique disparaît en même temps que les propriétés antirachitiques et l'ergostérine redevient précipitable par la digitonine.

Enfin en 1928, Rosenheim recherche si les transformations photochimiques, entraînant la formation du facteur D, sont spécifiques de l'ergostérine. Il conclut que d'autres substances, possédant le même nombre de liaisons, mais de structure chimique différente, ne peuvent après irradiation, acquérir le pouvoir antirachitique.

En outre deux isomères de l'ergostérine, l'isoergostérol et le néoergostérol se montrent aussi inactifs de même que deux autres isomères encore, découverts par Windaus.

Enfin d'après les Anglais Humes, Smith et Smedley-Mac-Lean un autre isomère, le zymostérol, qui accompagne l'ergostérine extraite de la levure, ne peut acquérir non plus l'activité.

Dans tous les cas étudiés, la nouvelle stérine, après irradiation, ne possédait pas le spectre caractéristique dans l'ultra-violet.

Ce n'est donc pas seulement la structure chimique, mais aussi la position relative des trois liaisons éthyléniques qui est essentielle pour transformer photochimiquement une stérine en substance antirachitique.

Ainsi l'ergostérine de Ch. Tanret apparaît bien comme la seule substance capable jusqu'à présent d'acquérir le pouvoir antirachitique sous l'effet de l'irradiation.

IV. — TRAVAUX CLINIQUES ÉTRANGERS

Les résultats des recherches expérimentales sur les animaux ne peuvent avoir de signification que si l'on peut, dans les mêmes conditions, les reproduire chez l'homme.

Ce sont surtout les auteurs allemands, et Gyorgy, de Heidelberg, le premier, qui s'attachent à l'expérimentation clinique sur des enfants et même des adultes.

Dès le début de 1927, les essais de Gyorgy confirment l'expérimentation sur les animaux. Ils portent sur 25 enfants rachitiques de 3 à 9 mois, qui reçoivent 1 à 4 mgr. par jour d'ergostérine irradiée. Dans tous les cas, les améliorations, confirmées par les examens de sang sont nettes et durables, et comparables à celles que l'on obtient avec l'administration de lait jecorisé (1), de jaune d'œuf, ou avec l'irradiation directe.

Beumer et Falkenheim, de Königsberg, ensuite, portent leurs essais sur 6 enfants de 3 mois 1/2 à 2 ans, atteints de rachitisme floride. Le temps d'observation est de 30 à 40 jours, et les recherches de

1. De jecor : foie. Lait ayant des propriétés antirachitiques analogues à celles de l'huile de foie de morue.

contrôle, faites tous les 10 jours comportent un test radiographique, l'articulation radiocarpienne, et le dosage du phosphore et du calcium sanguins. Les enfants reçoivent de l'ergostérine irradiée à la dose de 2 à 3 mgr. par jour. Les résultats sont les suivants :

Au bout de 10 jours, la teneur en calcium reste à peu près constante dans le sang, aux environs de 10,5 mgr. pour 1.000 sauf dans un cas de rachitisme commençant où elle passe de 6,8 à 10,6. La teneur en phosphore, qui est normalement de 5 mgr. pour 1.000 et qui était fortement diminuée au début, atteint jusqu'à 6 et 6,65 pour 1.000.

Les radiographies montrent déjà une néoformation de la zone de calcification. Dans certains cas, le craniotabès commence à disparaître. Cliniquement, on peut noter un changement du psychisme des enfants, qui se montrent vifs, amicaux, riants.

Au bout de 20 jours, les radiographies montrent un début de guérison avec nette augmentation du nouveau dépôt calcaire. Le craniotabès a disparu complètement.

Au bout de 30 jours, on constate déjà 3 cas de guérison complète.

Les expériences de Mlle Prinke, de Wurzburg, qui cite 7 observations, de Volkers et Blum, qui en citent 9, confirment les résultats de leurs prédécesseurs : avec des doses d'ergostérine irradiée de 2 à 4 mgr. par jour, ils obtiennent la guérison clinique et radiologique du rachitisme en 35 à 56 jours, avec

dans tous les cas une amélioration nettement visible au bout de 10 jours.

D'autres expériences montrent que les indications de l'ergostérine irradiée ne s'arrêtent pas au rachitisme. En effet, les essais de Hottinger, de Bâle, portent surtout sur les maladies osseuses de l'adulte et ses observations parmi lesquelles nous en citerons trois montrent que l'ergostérine irradiée améliore nettement certains cas d'ostéomalacie (observations I, II, III).

Starlinger lui aussi cite un cas d'ostéomalacie de longue évolution, rebelle à toute thérapeutique, même à une ovariectomie, et dans lequel l'ergostérine irradiée à la dose de 10 mgr. par jour amène très rapidement un commencement de guérison.

Enfin Seyderhelm et Tammann affirment avoir obtenu avec l'ergostérine irradiée des améliorations dans l'anémie pernicieuse du chien.

En 1928 les observations de Strote, que nous reproduisons, confirment encore l'efficacité de l'ergostérine irradiée dans le rachitisme, l'ostéomalacie et même dans un cas de tétanie manifeste (observations IV, V, VI).

Au sujet de la tétanie cependant, Urèchia, et Popoviciu, étudiant la tétanie expérimentale sur huit chiens thyroparathyroïdectomisés, avouent que l'ergostérine irradiée ne leur a donné aucune guérison ni même amélioration.

En Italie, Genoese et Zallocco constatent eux aussi l'efficacité de l'ergostérine irradiée, mais

d'après leurs essais, l'action n'est pas si rapide que l'affirment leurs auteurs allemands. Ils obtiennent de meilleurs résultats en associant à l'ergostérine irradiée l'opothérapie thyroïdienne.

Enfin Knoflach, de Vienne, montre que les médicaments riches en facteur D ont une influence favorable sur l'accroissement de la masse et de la densité du calcium dans les cals des os longs et activent même la guérison, mais seulement chez les personnes âgées.

V. — TRAVAUX CLINIQUES FRANÇAIS

Les premiers travaux cliniques français sur l'ergostérine irradiée datent du mois de mars 1928.

A Strasbourg, MM. Rohmer, Woringer et Mlle Andersen (d'Oslo) font des essais sur le rachitisme et la tétanie. Dans trois cas de rachitisme grave, chez des enfants de 2 mois 1/2, 2 ans et 2 ans 1/2 l'administration d'ergostérine irradiée amène une augmentation du phosphore sanguin en cinq jours ; en peu de temps l'imprégnation calcaire est manifeste sur les radiographies, et malgré des infections intercurrentes, la guérison progresse rapidement.

Chez l'enfant de 2 mois 1/2, le craniotabès avait disparu en trois semaines, et chez les autres, au bout de un mois, il ne reste qu'un gros ventre et de la flaccidité musculaire.

Les résultats de trois autres cas semblables, soumis aux radiations d'une lampe de quartz, sont exactement superposables.

Dans 5 cas de tétanie manifeste, le laryngospasme et les convulsions disparaissent en 2 à 5 jours, avec 4 mgr. par jour d'ergostérine irradiée. La disparition du signe du facial suit peu après. Le calcium sanguin atteint vite une valeur normale, supérieure à

10 pour 1.000. Le professeur Rohmer ajoute que dans le cas de tétanie, l'ergostérine irradiée agit plus vite que la lampe de quartz pour cette raison que l'on peut d'emblée donner la dose entière.

En même temps que ces résultats, le professeur Marfan, avec Mme Odier-Dollfus publie ceux qu'il a obtenus. Il conclut que l'ergostérine agit sur le rachitisme et la tétanie exactement comme l'application directe de rayons ultra-violets. Avec des doses quotidiennes de 4 mgr., les premiers résultats se manifestent au bout de 10 jours.

Dans une leçon clinique, le 5 mai 1928, M. le professeur Nobécourt présente une observation remarquable de rachitisme, dans laquelle l'ergostérine irradiée a donné d'excellents résultats.

Peu après MM. Prétet et Kaplan présentent à la Société de Pédiatrie 3 observations, que nous citons (obs. VII, VIII, IX) et qui confirment pleinement l'efficacité de l'ergostérine dans le rachitisme.

Dès cette époque, les travaux deviennent plus fréquents. A Lyon, MM. Mouriquand, Bennher et Puig montrent que sur les radiographies, l'on peut voir la fixation du calcium sur les épiphyses au bout d'une vingtaine de jours.

MM. Armand Delille et Bertrand publient les nettes améliorations qu'ils ont déjà obtenues au bout de deux mois de traitement.

Enfin MM. Lesné, Robert Clément et Simon, qui avaient déjà publié au mois de mars les bons résultats obtenus par eux avec l'ergostérine irradiée,

insistent sur la nécessité d'un contrôle biologique précis des substances renfermant des vitaminés. En effet, certains produits du commerce se montraient trop variables dans leur action.

VI. — MODE D'ACTION DE L'ERGOSTÉRINE IRRADIÉE

La médication par l'ergostérine irradiée donne presque toujours, surtout dans le rachitisme, des résultats efficaces, assez rapides et durables.

Au point de vue clinique, au bout d'une dizaine de jours en général on remarque une notable modification de l'état général et surtout du psychisme : l'enfant est plus gai, plus remuant, il s'intéresse à son entourage; en quelques semaines il marche ou se tient plus fermement sur ses membres. La taille et le poids augmentent, mais légèrement. La fontanelle se rétrécit rapidement, le craniotabès disparaît en dix à trente jours. Le chapelet costal, les bourrelets sus-malléolaires s'atténuent beaucoup, les incurvations des membres inférieurs deviennent moins accentuées. Enfin la dentition, qui était retardée, apparaît ou s'accélère.

Au point de vue radiologique, on obtient en quelques semaines une image radiographique presque normale; les zones de décalcification disparaissent; les travées osseuses des extrémités diaphysaires prennent leur architecture normale; les cupules se comblent. La ligne d'ossification dia-épiphysaire se

régularise; de nouveaux points d'ossification apparaissent et les points déjà existants s'accroissent.

Au point de vue phosphatémie et calcémie, les résultats obtenus en France sont moins probants que ceux des auteurs allemands. Le phosphore inorganique du sang qui est généralement diminué, augmente légèrement vers la normale qui est 4,5 à 5 pour 1.000.

Quant au calcium sanguin, il ne varie pas ou très peu.

Le meilleur procédé d'administration de l'ergostérine irradiée semble être la solution huileuse, dont un certain nombre de gouttes contient un poids déterminé de principe actif. On le donne 3 fois par jour, en émulsion dans un peu de lait. Les doses quotidiennes habituellement utilisées pour le rachitisme sont de 4 à 6 milligrammes.

Un autre bon procédé est la forme de dragée. La voie sous-cutanée n'est pas plus efficace ni plus rapide que la voie buccale, elle ne présente donc aucun avantage. La voie rectale n'a pas encore été essayée mais elle est certainement possible. Les associations de l'ergostérine irradiée avec d'autres médicaments seraient sans doute intéressantes, avec le fer par exemple pour l'anémie qui accompagne souvent le rachitisme.

L'ergostérine irradiée, pour être vraiment efficace, doit subir un contrôle chimique, spectrographique et biologique. MM. Fabre et Simonnet ont montré comment l'on pouvait exécuter ce contrôle biologique dans de bonnes conditions : des examens radiogra-

priques de rats, soumis à un régime rachitigène, et dont un lot reçoit de l'ergostérine irradiée à la pipette, montrent quelle est la dose nécessaire pour faire disparaître les lésions typiques du rachitisme.

Il est à noter d'autre part, que l'irradiation doit être faite dans certaines conditions de durée très précises, les rayons ultra-violets pouvant faire disparaître toute propriété anti-rachitique si l'irradiation dure trop longtemps.

L'ergostérine irradiée est toujours parfaitement tolérée aux doses habituelles. Comme l'ont montré Kreitmann et Wolf, de Munich, il faudrait des doses considérables dépassant 100 mgr. par jour pour créer des accidents. Ces auteurs ont pu déterminer une « hypervitaminose » expérimentale, en donnant à des animaux les énormes doses nécessaires pour amener la mort en peu de jours.

L'anatomie pathologique montrait une sclérose très intense d'abord du système artériel, puis de tous les organes, estomac, poumons, reins, muscles intercostaux même, ainsi qu'une atrophie remarquable de la rate.

On peut se demander comment agit l'ergostérine sur l'organisme rachitique.

Les théories actuelles font du rachitisme une maladie par carence d'un facteur D, qui serait l'ergostérine irradiée. Ce facteur D est indispensable au métabolisme du calcium et du phosphore. Certains organismes peuvent l'ingérer, comme la morue. D'autres n'ingèrent que le profacteur D, ainsi le

nourrisson; l'activation transformant le profacteur D en facteur D s'effectue dans l'organisme, sous l'influence de la lumière solaire ou ultra-violette. En effet, Hess a montré en 1925 que cette transformation se faisait dans la peau, en prévenant le rachitisme expérimental chez le rat nourri avec de la peau irradiée. Les radiations agiraient sur l'insaponifiable des graisses de la peau humaine, qui contient une forte proportion de stérines (13 à 24 %).

D'autre part, M. Just, Mlle Van Stolk et Dureuil ont montré avec preuves spectroscopiques, la présence d'ergostérine dans le sang circulant.

MM. Soula, Remond et Cauquil pensent que cette conception du rachitisme par carence doit être corrigée ; s'il est démontré que les stérines alimentaires sont le correctif du rachitisme, il ne paraît pas démontré que leur absence en soit la cause.

Le rachitisme pourrait n'être qu'une insuffisance endocrinienne de l'élaboration des stérines ; cette élaboration qui serait probablement effectuée dans les conditions normales par la rate et le système réticulo-endothélial, serait insuffisante dans le rachitisme ; elle pourrait être ramenée à la normale par l'insolation ou les rayons ultra-violets qui mettraient l'organisme en puissance d'élaborer la stérine anti-rachitique, ou par l'opothérapie, dont la meilleure forme dans ce cas, serait le lait maternel. Ou bien encore cette élaboration pourrait être suppléée par l'ingestion directe de cette stérine préalablement transformée en facteur D par l'irradiation ultra-violette.

VII. — OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Hottinger. *Ostéomalacie.*)

Une femme de 35 ans a depuis 2 ans des douleurs dans les reins et les deux jambes. Au commencement de 1925 il y a aggravation marquée de son état. Les douleurs deviennent violentes, les cuisses s'incurvent ; la malade ne peut presque plus marcher seule. Comme unique symptôme objectif et sûr, on observe une douleur marquée dans les essais de flexion des deux tibias. Après un mois d'irradiation à la lampe de quartz, et administration de lait irradié, on observe une amélioration notable. La femme peut alors travailler presque sans souffrances. Mais l'examen du sang, décelant une teneur en calcium au-dessous de la normale, montre que l'ostéomalacie n'est pas guérie. Au bout de deux mois, récidive avec douleurs dans les cuisses à la flexion. La malade reçoit alors journellement 3 mgr. d'ergostérine irradiée ; après 3 semaines, les douleurs sont évanouies ; après 5 semaines, il n'y a plus de douleurs à la flexion des cuisses, le bien être est complet.

OBSERVATION II

(Hottinger, *Ostéomalacie.*)

Commencement d'une maladie de longue durée à l'âge de 40 ans avec douleurs dans le dos et les reins. L'état empire lentement, au bout de 5 ans la marche devient plus difficile et 5 ans plus tard la malade est clouée au lit. Il y a des douleurs violentes dans le dos, les reins, le bassin, des crampes une paralysie spasmodique des deux jambes avec perte de la sensibilité. Des bains de sels accroissent les douleurs. Ce n'est que deux ans après que l'on reconnaît l'ostéomalacie avec complication spasmodique.

Une médication phosphorée, puis une cure d'adrénaline longue et énergique restent sans influence. Pour la première fois depuis le 2 décembre 1926, avec l'emploi du lait irradié, on note une certaine amélioration en quelques semaines ; mais les troubles reparaissent, la malade ne peut plus s'asseoir et se redresser spontanément. Depuis mai 1927, elle reçoit par jour 4 mgr. d'ergostérine irradiée per os. Cinq semaines après, la guérison se manifeste cliniquement et par l'examen du sang. La malade recommence à marcher.

OBSERVATION III

(Hottinger, *Ostéomalacie.*)

Une femme de 37 ans, qui à l'âge de 29 ans a contracté, après une poliomyélite, une paralysie grave de la jambe gauche, souffre d'une ostéomalacie progressive. Des bains

de sel et des massages apportent seulement des améliorations passagères et courtes. Il y a des fractures spontanées des côtes, du tibia, du péroné. Après 7 ans consécutifs de maladie, une ovariectomie ne sert à rien. La femme reste sans mouvement, comme attachée à son lit. Pendant l'hiver on essaie le lait irradié. Après 6 semaines, amélioration si notable et si satisfaisante, qu'après cessation du lait, le traitement est continué avec 5 mgr. d'ergostérine irradiée par jour. En peu de semaines la malade est dans un état tel qu'elle peut se servir de ses os et de ses muscles ; la malade se promène avec des béquilles et s'occupe du service de la maison.

OBSERVATION IV

(Strote, *Rachitisme.*)

Il s'agit d'un enfant de 5 ans $1/2$ atteint de très fort rachitisme, et dont la sœur âgée de 4 ans $1/2$ souffre également de fort rachitisme.

Les deux enfants furent d'abord traités avec les médications antirachitiques habituelles (lumière solaire, phosphore, calcium, huile de foie de morue, etc.). Tous les deux montraient bien après 4 semaines une augmentation de poids, mais le tableau clinique n'était pas changé. Là-dessus, le garçon fut traité avec de l'ergostérine irradiée à la dose de 1 mgr. par jour, en augmentant progressivement. Bientôt l'on pouvait constater entre le frère et la sœur une notable différence. Le garçon prospérait, résistait mieux, devenait plus vif pendant que la fillette déclinait à vue d'œil.

Au bout de quelques temps, le garçon pouvait se remuer

sur son lit et s'intéressait à son entourage. La fillette, six semaines après le début mourrait dans la cachexie.

Après 4 semaines de traitement à l'ergostérine et intervalle de repos de 3 semaines, le garçon recommence une cure d'ergostérine de 4 semaines. Les résultats comme le montrèrent les radiographies furent toujours plus marqués. Les os montraient bientôt de fortes condensations calcaires et le contour de l'os devenait normal. De même les articulations prenaient leur forme et leur structure normales. En outre la clinique montrait un résultat probant : l'enfant se redressait seul, les incurvations osseuses rétrocédaient, l'accroissement de poids atteignait 2.250 gr.

OBSERVATION V

(Strote, *Ostéomalacie.*)

Une femme de 31 ans était atteinte d'une très forte ostéomalacie compliquée de neurofibromatose. Les radiographies montraient une forte atrophie de toutes les articulations et du fémur avec de nombreuses fractures spontanées. Cette malade fut traitée avec de l'ergostérine irradiée, à la dose de 4 mgr. par jour en progressant jusqu'à 10 mgr. Déjà après 4 semaines on pouvait remarquer une frappante amélioration de l'état général. La malade commençait déjà à faire des essais de marche qui étaient possibles avec l'aide de cannes. Les douleurs devenaient très faibles ; la femme pouvait se redresser et s'asseoir sur son lit.

Après une interruption de 3 semaines dans le traitement, on reprenait l'ergostérine et les résultats ultérieurs se mon-

traient très rapides. La malade est maintenant en état de marcher avec l'aide d'une canne plus longtemps et sans douleurs. L'état général s'est encore amélioré et l'augmentation de poids atteint 13 livres. Ces résultats sont aussi clairement marqués sur les radiographies : les os montrent un commencement net de recalcification et déjà en certains points la structure normale de l'os.

OBSERVATION VI

(Strote, *Tétanie*).

Il s'agit d'un cas de tétanie manifeste chez un enfant de 1 an où l'action de l'ergostérine irradiée fut remarquable. Le diagnostic fut fixé après les recherches de nombreux spécialistes, et l'enfant était soigné jusque-là avec les moyens habituels, dans une spasmophilie, c'est-à-dire un régime. Il y eut bientôt ainsi une légère amélioration et l'enfant quitta la clinique muni de prescriptions écrites.

Un mois après le début de la maladie, on constatait bien encore une amélioration, mais il restait encore de forts spasmes des muscles de la nuque. La colonne vertébrale était fortement lordosée. L'enfant fut mis alors à l'ergostérine irradiée et reçut 1 mg. par jour pendant 14 jours, puis 2 mg. par jour.

En l'espace de 3 semaines, une amélioration très sensible se montrait, la tête de l'enfant qui jusqu'ici était renversée sur le côté et ne pouvait être remuée que passivement peut maintenant être mise dans un plâtre. Les spasmes sont devenus moins intenses et les douleurs ont presque disparu.

L'enfant peut s'asseoir sur son lit et tourne la tête librement dans tous les sens. Les membres se meuvent bien, la lordose rétrocede. Les spasmes de la nuque ont presque disparu.

OBSERVATION VII

(Prétet et Kaplan, *Rachitisme*).

L'enfant R... Simone entre à l'Hôpital des Enfants-Malades, salle Parrot, le 13 février 1928, à l'âge de 22 mois, parce qu'elle ne peut marcher. Elle est née à terme, son poids était à la naissance de 2 kg. 750. Elle fut élevée au biberon et envoyée en nourrice. Nous ne savons rien de précis sur la façon dont elle fut alimentée. Sa croissance fut retardée. La première dent apparaît à 15 mois. Ses parents sont bien portants. Sa mère n'a eu ni autre enfant ni fausse couche.

A son entrée l'enfant mesure 0 m. 70 au lieu de 0 m. 75 taille normale pour son âge et pèse 7 kg. 800 alors que le poids normal correspondant à son âge serait de 11 kg. et celui correspondant à sa taille serait de 9 kg. L'enfant est bien éveillée, dit quelques mots. *Elle ne peut se tenir sur ses jambes.*

Le squelette présente les déformations caractéristiques du rachitisme. Les tibias présentent une incurvation à convexité externe. Il existe un bourrelet sus-malléolaire bilatéral très marqué, et un bourrelet considérable non seulement palpable mais facilement visible au niveau des deux poignets. Au niveau du thorax, on voit un chapelet costal bilatéral. Il n'y a pas de scoliose. La fontanelle est encore ou-

verte et large de 2 cm. Il existe un léger craniotabès le long des scissures. Il n'y a pas de bosses anormales au niveau du crâne. L'enfant a huit dents. La voûte palatine est normale.

L'examen des viscères et du système nerveux ne révèle rien d'anormal. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Le Bordet-Wassermann est négatif (H7) ; le Hecht est faiblement positif. En résumé, l'examen clinique montre un retard de développement statural et pondéral et un rachitisme assez intense.

La radiographie du squelette des membres confirme l'existence de ce rachitisme. C'est au niveau des extrémités inférieures du radius, du cubitus, du tibia et du péroné, au niveau des métacarpiens et des phalanges que nous avons trouvé les altérations les plus nettes.

1° Défauts d'intensité des ombres osseuses par décalcification : celle-ci est irrégulière et réalise des taches claires isolées. Nous les retrouvons en particulier au niveau de l'extrémité inférieure des tibias et au niveau des métacarpiens ;

2° Elargissement des extrémités diaphyso-épiphysaires avec excavation en forme de cupule produite par une incurvation à concavité inférieure de la ligne d'ossification diaphyso-épiphysaire ;

3° Irrégularité de cette ligne d'ossification qui est floue et élargie ;

4° Signe de l'os bordé que nous trouvons au niveau des métacarpiens ; il manque au niveau des os de l'avant-bras et de la jambe.

Il n'y a pas de retard d'apparition des points d'ossification des épiphyses et des os du carpe. On note l'existence du

point épiphysaire du radius et des points d'ossification du grand os et de l'os crochu. Au niveau des métacarpiens et des phalanges n'existe aucun point épiphysaire.

A partir du 21 février, l'enfant est mise au traitement par l'ergostérine irradiée (Irrastérine Byla, solution huileuse à 1 pour 400).

Elle reçoit à raison de 3 prises par jour.

du 21 février au 2 mars	45 gouttes par jour	soit	485 gouttes
du 3 mars au 5 mars	75	— —	225 —
du 6 mars au 10 mars	90	— —	450 —
du 11 mars au 25 avril	120	— —	5.520 —
Soit du 21 février au 25 avril au total :			6.680 gouttes

qui représentent 446 milligrammes d'ergostérine.

On interrompt le traitement le 25 avril pour le reprendre le 14 mai. Du 14 mai au 18 mai, 120 gouttes par jour soit 600 gouttes qui représentent 40 milligrammes.

Arrêt du 18 au 24 mai.

A partir du 25 mai reprise du traitement à raison de 120 gouttes par jour. La malade ne reçoit aucun autre médicament et ne subit aucun autre traitement. L'enfant prend régulièrement l'Irrastérine, ne l'a jamais refusée et l'a toujours bien supportée. Elle présente à plusieurs reprises de petites infections rhino-pharyngées, accompagnées de petites poussées thermiques. A deux reprises même, l'oreille droite a suppuré.

Rapidement l'état de cette enfant s'est amélioré. A la fin de mars, elle se tient debout dans son berceau. Le 12 avril, elle fait ses premiers pas, après 7 semaines de traitement, ayant pris 334 mg. d'ergostérine ; elle continue dès lors à marcher.

A la date du 31 mai, l'enfant a pris 542 milligrammes d'ergostérine ; elle mesure 0 m. 74 ayant grandi en trois mois et 10 jours de 4 cm. Elle pèse 8 kg. 200 ayant augmenté de 400 grammes. Sa fontanelle est presque fermée. Il n'y a plus de craniotabès. Le bourrelet qui existait à l'extrémité inférieure des os de l'avant-bras a presque disparu ; le bourrelet sus-malléolaire existe encore mais a fortement diminué. L'incurvation des tibias a notablement diminué. L'enfant a 10 dents (au lieu de 8) elle marche facilement en tenant une main de la personne qui l'accompagne et fait quelques pas seule.

Non seulement l'amélioration clinique est considérable mais aussi les changements dans les images radiographiques du squelette de ses membres sont extrêmement marqués :

1° Les zones de décalcification notées au niveau du tibia et des métacarpiens sont en voie de disparition. L'architecture des travées osseuses des dyaphyses a repris sa régularité normale ;

2° Les extrémités diaphysaires du radius et du cubitus, du tibia et du péroné ont repris une forme normale. Elles ne sont plus élargies et ne présentent plus de déformations en cupule ;

3° La ligne d'ossification dia-épiphysaire est devenue régulière et nette et n'est plus incurvée ;

4° Le signe de l'os bordé observé au niveau des métacarpiens a presque disparu ;

5° De nouveaux points d'ossification sont apparus. Celui du pyramidal, le point épiphysaire du deuxième métacarpien, les points épiphysaires des premières phalanges des 4 derniers doigts ;

6° Les points d'ossification déjà existants ont subi un gros accroissement, c'est le cas en particulier du point épiphysaire radial inférieur, des points d'ossification du grand os et de l'os crochu et des points épiphysaires du tibia et du péroné.

Voici d'autre part les résultats des dosages successifs pratiqués dans le sérum de cette enfant, exprimés en milligrammes par 10 cc. de sérum.

	P	Ca
1 ^{er} mars.....	3,2	9,8
9 mars.....	3,8	
8 avril.....	4,1	10,6
10 mai.....	3,9	
1 ^{er} juin.....		10,5

OBSERVATION VIII

(Prétet et Kaplan, *Rachitisme.*)

L'enfant Sev... André entre à l'hôpital des Enfants malades, salle Bouchut, le 20 février 1928. Il est né à terme le 3 juin 1925 pesant 3 kg. 500. Il a été nourri au sein pendant un mois puis au biberon. Il a eu sa première dent à 4 mois 1/2. Il a eu la rougeole à 7 mois sans complication, et la varicelle à 1 an 1/2. Rien d'important à noter dans les antécédents héréditaires, sa mère l'amène à l'hôpital parce qu'il n'a pas encore marché. L'enfant âgé de 2 ans et 8 mois mesure 73 cm. et pèse 9 kg. 500.

Il présente des *stigmates très marqués de rachitisme* : thorax évasé, tibias incurvés, très gros bourrelets au-dessus des styloïdes radiales et cubitales et des malléoles. La fonta-

nelle n'est pas encore soudée. La voute palatine est normale. L'examen des différents organes est à peu près négatif. On note seulement une gorge très rouge avec de grosses amygdales et des troubles digestifs consistant en fétidité marquée des selles. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Le Bordet Wassermann est négatif.

La radiographie montre ici aussi les déformations du rachitisme. Au niveau du poignet en particulier, on note : l'élargissement et la déformation en cupule ici tout particulièrement marquée des extrémités inférieures des diaphyses radiale et cubitale. L'incurvation et l'aspect flou de la ligne d'ossification dia-épiphysaire de ces deux os.

L'enfant est mis au traitement par l'Irrastérine (Byla).

Il a pris :

du 29 février au 5 mars :

45 gouttes par jour, soit 270 gouttes qui font 18 mgr.

du 6 mars au 29 mars :

90 gouttes par jour, soit 2.160 — 144 —

du 13 avril au 14 mars :

90 gouttes par jour, soit 2.880 — 192 —

du 20 mai au 3 juin :

90 gouttes par jour, soit 1.260 — 84 —

Il a donc pris en tout, du 29 février au 3 juin : 438 mgr. d'ergostérine irradiée. Cette médication a été toujours bien tolérée.

A plusieurs reprises pendant son séjour à l'hôpital, l'enfant a présenté des poussées fébriles transitoires dues tantôt à de l'infection rhino-pharyngée, tantôt à des troubles digestifs (diarrhée fétide). Nous avons continué sans inconvénient la médication pendant ces poussées. Aucun autre traitement n'a été institué.

L'amélioration n'a pas tardé à se faire sentir, et le 15 avril l'enfant fait ses premiers pas. Il a pris à ce moment 168 mgr. d'ergostérine.

Au début de juin, on constate que les stigmates de rachitisme ont considérablement régressé. Le bourrelet sus-styloïdien a presque disparu, le bourrelet sus-malléolaire a fortement diminué. La fontanelle admet encore l'extrémité du petit doigt. L'enfant mesure 76 cm. 1/2 et pèse 10 kg. 500. Non seulement il marche facilement, mais il est devenu vif et agile.

La radiographie montre des transformations considérables. L'image du squelette du poignet est devenue normale. Il n'y a plus ni élargissement ni déformation en cupule des extrémités des diaphyses radiale et cubitale. La ligne d'ossification est fine et rectiligne. Les points d'ossification de l'extrémité inférieure du radius, du grand os et de l'os crochu ont triplé de grosseur. On retrouve au niveau de tout le squelette les mêmes transformations.

Nous avons également chez ce malade dosé le phosphore et le calcium du sang. Voici les résultats exprimés en milligrammes par 100 centimètres cubes de sérum sanguin :

	<u>P</u>	<u>Ca</u>
20 février.....	3,6	10,8
19 mars.....	3,9	
8 avril.....	4,7	11,4

OBSERVATION IX

(Prétet et Kaplan, *Rachitisme.*)

L'enfant Det... Georges, entré à l'hôpital des Enfants Malades salle Husson, le 23 mars 1928, âgé de 9 mois. Il est né à terme. Il pesait à sa naissance 3 kg. 520. Il a toujours été nourri exclusivement par sa mère. Il a présenté à 6 semaines une otite bilatérale. A 7 mois une rhino-pharyngite avec coryza et enchiiffrement persistant depuis. Sa mère est bien portante. Son père tousse un peu. Sa mère a eu deux autres enfants morts à 1 mois 1/2 et à 5 mois de broncho-pneumonie. Pas de fausses couches. L'enfant entre pour un épisode pulmonaire, marqué par une fièvre élevée à 39° et 40°, de la dyspnée, une bronchite diffuse avec des sous-crépitations fins aux bases. Ces phénomènes disparaissent complètement en quelques jours.

L'enfant présente un bon aspect général. La taille de 0 m. 675 et le poids de 8 kg. 070 sont presque normaux. Les chairs sont fermes. Le crâne est normal, la fontanelle étroite. L'enfant n'a pas de dents. *Il existe des stigmates nets de rachitisme* : chapelet costal ; bourrelet sus-malléolaire bien marqué et tibias un peu incurvés ; au poignet il existe aussi un bourrelet mais beaucoup moins marqué.

Il n'existe aucun trouble digestif, rien d'anormal à l'examen des viscères. Les amygdales sont hypertrophiées. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. Le Bordet Wassermann est négatif.

En résumé, cet enfant nourri au sein a une croissance nor-

male mais présente des lésions de rachitisme prédominant aux membres inférieurs.

La radiographie confirme ce fait : au poignet peu de chose comme l'examen clinique le faisait prévoir. On note cependant un élargissement de l'extrémité inférieure de la diaphyse cubitale. A la cheville par contre, lésions très nettes :

1° Image de décalcification irrégulière au niveau de la partie inférieure des diaphyses tibiale et péronière.

2° Déformation en cupule de l'extrémité inférieure des diaphyses tibiale et péronière.

3° Ligne d'ossification dia-épiphysaire du tibia floue et élargie.

L'enfant est mis le 31 mars au traitement par l'Irrastérine (Byla). Il sort ce jour là de l'hôpital et continue son traitement chez lui. Il prend du 31 mars au 28 avril 90 gouttes d'Irrastérine par jour soit 2.610 gouttes qui font 170 milligrammes.

Interruption du 29 avril au 1^{er} mai.

Du 2 au 9 mai, il prend 90 gouttes par jour, soit 630 gouttes qui font 42 milligrammes.

Interruption du 10 au 16 mai.

Du 16 mai au 22 mai, il prend 120 gouttes par jour, soit 480 gouttes qui font 32 mg.

En dehors de ce traitement l'enfant ne prend aucun autre médicament. Il est nourri au sein mais on y ajoute des bouillies puis des purées.

La médication a toujours été parfaitement supportée. Il n'y a eu aucun trouble digestif.

A la date du 1^{er} juin, l'enfant a pris 290 mg. d'ergostérine en 3 mois. Il pèse 8 kgr. 480, ayant augmenté seulement de

150 grammes. La fontanelle est soudée. Il n'a toujours pas de dents. Le bourrelet sus-malléolaire et le chapelet costal ont très sensiblement diminué. Les radiographies refaites le 2 juin montrent dans ce cas également des différences notables. Au poignet l'extrémité inférieure de la diaphyse cubitale a une forme normale. De plus on note, depuis le 30 mars l'apparition de deux nouveaux points d'ossification ; celui de l'épiphyse radiale inférieure, et celui du pyramidal. A la cheville, les diaphyses tibiale et péronière ne présentent plus de décalcification, leur forme est devenue normale. La ligne d'ossification est devenue nette, fine et régulière. Ici aussi, apparition d'un point d'ossification : celui de l'extrémité inférieure du péroné.

Nous avons chez cet enfant, fait pratiquer à deux reprises le dosage du phosphore sanguin. Voici les résultats exprimés en milligrammes par 100 cc. de sérum :

Le 31 mars : 3.

Le 2 mai : 2,9.

OBSERVATION X (Personnelle).

(B 3225). L'enfant T... Alice entre à l'Hôpital des Enfants Malades, salle Parrot, le 8 octobre 1928, à l'âge de 17 mois, pour du prurit à prédominance nocturne, avec érythème et papules.

Elle est née à terme, son poids à la naissance était 3 kgr. 500. Elle a été nourrie au sein jusqu'à 1 mois puis au biberon. Elle a eu sa première dent à 6 mois. Le père et la mère sont bien portants ; elle est enfant unique.

A son entrée, un examen complet montre des lésions nettes

de rachitisme. Il n'y a pas de craniotabès mais la fontanelle est encore ouverte. L'enfant n'a que 8 dents. Au thorax, les côtes inférieures sont déjetées, il y a un chapelet costal net. Aux membres inférieurs, on constate un bourrelet sus-malléolaire ; il n'y a pas d'incurvations des tibias.

Aux membres supérieurs, on note un bourrelet au-dessus des poignets.

L'enfant est apyrétique. Le Bordet-Wassermann est négatif. L'enfant commence à parler mais marche difficilement.

Une radiographie faite le 24 octobre confirme l'existence du rachitisme.

Défaut d'intensité des ombres osseuses par décalcification ; léger élargissement des extrémités diaphyso-épiphysaires avec excavation en cupule surtout marquée au cubitus ; lignes d'ossification floues et élargies.

A partir du 27 octobre, l'enfant est mise au traitement par l'Irrastérine Byla (Solution huileuse au 1/100).

Elle reçoit :

le 27.....	3 fois.....	5 gouttes
le 28.....	3 fois.....	6 gouttes
le 29.....	3 fois.....	7 gouttes
le 30.....	3 fois.....	8 gouttes
le 31.....	2 fois.....	9 gouttes
du 1 ^{er} au 3..	3 fois.....	10 gouttes

A ce moment on note une légère amélioration de l'état général. Les parents reprennent l'enfant chez eux et continuent le traitement à raison de trois fois 10 gouttes par jour jusqu'au 19 novembre.

Une nouvelle radiographie montre une amélioration nette de l'état du squelette.

Les zones de décalcification disparaissent, les ombres osseuses sont plus accentuées, les extrémités diaphysaires radiale et cubitale sont moins élargies et la déformation en cupule du cubitus est moins accentuée ;

La ligne d'ossification est plus nette.

L'amélioration clinique n'est pas moins considérable pour un traitement d'une durée aussi courte.

La fontanelle se ferme, le chapelet costal est en voie de disparition, les bourrelets constatés au-dessus des poignets et des malléoles ont disparu. L'enfant commence à marcher seule.

OBSERVATION XI (personnelle)

(B 3132). — L'enfant B... Christiane entre à l'Hôpital des Enfants Malades, salle Parrot le 4 juin 1928, à l'âge de 18 mois, parce qu'elle présente de la diarrhée et des vomissements, et une température élevée.

Elle est née à terme, son poids à la naissance était 3.000 gr. Elle fut élevée au sein jusqu'à deux mois, puis jusqu'à six mois au biberon. A partir de 6 mois, elle fut élevée en partie dans une crèche.

Sa croissance jusqu'à 1 an a été normale, mais à partir de cet âge, l'enfant mange mal, devient pâle, dort mal la nuit. Au milieu d'avril, elle commence à tousser.

Au début de mai, elle a de la diarrhée profuse, d'abord jaune puis verte. Depuis 8 jours sont apparus des vomissements un quart d'heure après chaque repas, et une température élevée parfois à 38-39°.

Enfin elle n'a jamais marché.

Ses parents sont bien portants. Sa mère a eu deux autres enfants bien portants, aucune fausse-couche. La grossesse a été normale, l'accouchement normal.

A son entrée, l'enfant mesure 0,695 et pèse 7 kgr. 900 ; elle est pâle, la peau transparente est sillonnée de veinosités au niveau du front. Les téguments sont mous. Elle présente de nombreuses déformations rachitiques au niveau du squelette : incurvation en convexité externe des deux tibias, le pied est en léger varus, il y a un gros bourrelet sus-mal-léolaire. Le chapelet costal est très marqué. Aux membres supérieurs il y a également un gros bourrelet au-dessus des poignets. Le front est très large mais sans bosses frontales. La fontanelle n'est pas encore soudée ; il n'y a pas de craniotabès. La voûte palatine est normale ; l'enfant a 12 dents.

L'abdomen est gros, assez mou, non douloureux. L'examen des viscères et du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Les troubles digestifs signalés par la mère sont peu marqués.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative, le Bordet-Wassermann est négatif. La numération globulaire donne comme résultat :

Globules rouges : 4.060.000 ; Globules blancs : 8.000 ; Valeur globulaire : 0,9.

Une radiographie faite le 6 juin est significative (cheville droite).

Décalcification nette, élargissement des extrémités diaphyso-épiphysaire avec excavation en cupule. La ligne d'ossification est irrégulière, floue et élargie.

A partir du 17 juin, l'enfant est mise au traitement par

l'Irrastérine Byla (solution huileuse au 1/100). Elle reçoit à raison de 3 prises par jour dans 50 grammes de lait, 60 gouttes par jour jusqu'au 29 juin.

Du 30 juin au 12 juillet, elle reçoit 90 gouttes par jour. A ce moment l'enfant commence à marcher, mais il n'y a pas de modification des déformations osseuses. Sa taille est de 0,71, son poids 8 kgr. 200.

Le 16 juillet, on reprend le traitement à raison de 90 gouttes par jour. Quand l'enfant a des selles vertes, on suspend puis reprend ensuite la médication.

L'enfant ne reçoit aucun autre médicament ni aucun autre traitement. Son régime consiste en potages, purées, pâtes, confitures, jus de viande, jaunes d'œuf 3 fois par semaine, et 400 gr. de lait par jour.

Une nouvelle radiographie le 28 juillet montre une grande amélioration de l'état du squelette.

Les ombres osseuses sont plus accentuées, il n'y a plus de décalcification, la forme de l'os est devenue normale.

L'excavation en forme de cupule a disparu, la ligne d'ossification est nette, régulière.

A ce moment l'enfant pèse 8 kgr. 870 ayant augmenté de 790 grammes ; la taille a augmenté de 1,5 cm.

L'état général s'est amélioré. Les incurvations des membres inférieurs ont diminué, les bourrelets ont presque disparu, le chapelet costal est moins intense ; la fontanelle se rétrécit.

Enfin l'enfant se dresse seule sur son lit, et marche seule. Le traitement est continué jusqu'au 23 octobre aux mêmes doses. L'enfant, complètement guérie sort alors de l'hôpital, pesant 9 kgr. 550.

OBSERVATION XII (personnelle)

(B. 3219) L'enfant L... Jeanine entre à l'Hôpital des Enfants-Malades le 1^{er} octobre 1928 à l'âge de 2 ans et 7 mois, parce qu'elle ne marche pas encore.

Elle est née à terme, l'accouchement a été normal. Elle fut nourrie au sein jusqu'à huit mois, puis avec du lait de vache, des bouillies, purées. A partir de 1 an 1/2 alimentation variée. Elle fut élevée à Gentilly, dans une chambre bien aérée, avec 3 autres enfants. Elle n'a jamais eu aucune maladie, sa dentition est normale. Elle a parlé à 18 mois et n'a jamais marché. Il y a un an les parents étonnés de son retard à marcher consultent un médecin qui prescrit des bains salés, ce qui amène une légère amélioration de l'état général. Puis il y a quinze jours, elle est vue par un autre médecin qui l'envoie à l'hôpital.

Le père est bien portant quoique gazé pendant la guerre. La mère est bien portante ; elle a eu six enfants, tous normaux, âgés respectivement de 7 1/2, 6, 5 1/2, 4, 2 ans 1/2, 6 mois, 1 mois. Elle n'a jamais eu de fausse-couche.

A son entrée, l'enfant mesure 0,775 et pèse 9,350 gr. L'enfant a bon aspect général. L'examen montre un ventre gros et mou, peu musclé, avec un large interstice entre les droits. Le thorax est évasé, les côtes inférieures déjetées, il y a un très léger chapelet costal.

Les membres inférieurs sont grêles ; il n'y a pas d'incurvation des tibias mais un genu varum assez accentué dans les mouvements de latéralité. Le bourrelet sus-malléolaire est très net. Les poignets sont un peu gros. Il n'y a pas de

craniotabès, la fontanelle est normale, la voûte palatine normale.

L'examen des viscères ne révèle rien. Il n'y a pas de température. Le Wassermann est négatif (H7), le Hecht faiblement positif.

Une radiographie faite le 3 octobre montre (poignet gauche) une décalcification intense, irrégulière, avec des taches claires isolées. Les extrémités diaphyso-épiphysaires sont élargies, avec excavations en forme de cupules surtout marquées au cubitus. La ligne d'ossification est irrégulière et floue.

A partir du 5 octobre, l'enfant est mise au traitement par l'Irrastérine Byla (solution huileuse au 1/100).

Elle reçoit le 5 octobre 3 fois 5 gouttes

—	6	—	3	—	6	—
—	7	—	3	—	7	—
—	8	—	3	—	8	—
—	9	—	3	—	9	—
—	10	—	3	—	10	—
Du 11 au 24		—	3	—	10	—

A ce moment son poids est 10,300 gr. en augmentation de 950 gr. L'améliorrtion clinique est déjà marquée. L'enfant se tient sur ses jambes avec l'aide d'une personne, les bourrelets sus-malléolaires diminuent d'intensité.

Une nouvelle radiographie faite le 29 octobre montre aussi une amélioration dans l'état du squelette. Les ombres sont plus intenses, la ligne d'ossification est plus nette, plus régulière, les incurvations en cupule diminuent.

Le traitement est continué à raison de 3 fois 10 gouttes par jour. Le 17 novembre le poids est 10.710 gr. La taille atteint

0,78. L'enfant fait de rapides progrès et marche de mieux en mieux.

Enfin une radio est faite le 22 décembre, l'enfant complètement guérie. La ligne d'ossification est nette et linéaire, les incurvations en cupule ont complètement disparu, l'architecture du squelette est normale.

Des dosages du phosphore sanguin ont été effectués à deux reprises.

Le 6 octobre, phosphore en mg. par 100 cc. de sérum = 3.

Le 22 octobre — — — — — = 4,6

(Dosages effectués dans le Laboratoire du Professeur Nobécourt par le Docteur Prétet par la méthode de Briggs.)

OBSERVATION XIII (personnelle)

(B 3201) L'enfant M... Ginette entre à l'Hôpital des Enfants Malades, salle Parrot, le 28 août 1928, à l'âge de 2 ans et 5 mois pour une douleur de la jambe droite et une difficulté de la marche.

Elle est née à terme, la grossesse et l'accouchement ont été normaux. L'enfant a été nourrie au sein jusqu'à 1 an et depuis a reçu des biberons jamais bien réglés. Elle a eu sa première dent à 1 an. L'enfant n'a jamais été malade. Ses parents sont bien portants. Sa mère a eu trois autres enfants bien portants ; elle n'a jamais eu de fausse-couche.

À son entrée l'enfant mesure 0,735 et pèse 8.820 gr. Son teint est bon, on est frappé du ballonnement du ventre ; il y a même une pointe de hernie ombilicale. La musculature est faible, le thorax évasé, les côtes inférieures sont très déjetées. Le chapelet costal est net.

Aux membres inférieurs, on constate un bourrelet sus-malléolaire, pas d'incurvations ; l'enfant marche difficilement et traîne la jambe droite en marchant. Elle a un peu de genu valgum. Aux membres supérieurs, les poignets sont un peu gros. Il n'y a pas de craniotabès. Depuis quelques jours, l'enfant a quelques ganglions cervicaux. L'examen hématique est normal. Il n'y a pas de température, le Bordet-Wassermann est négatif.

Une radiographie faite le 31 août montre (poignet gauche) une forte décalcification. La ligne d'ossification du radius est irrégulière, très élargie et très floue. Le 4 septembre, l'enfant est mise au traitement par l'Irrastérine Byla (solution huileuse au 1/100).

Elle reçoit :

Du 4 au 19 septembre 3 fois V gouttes.

Du 21 septembre au 2 octobre 3 fois VII gouttes.

Du 3 au 26 octobre 3 fois X gouttes.

Le traitement sera continué ensuite à raison de 3 fois X gouttes par jour jusqu'au 17 novembre.

Une radiographie fut faite le 25 septembre. Déjà l'on pouvait constater une densification des extrémités diaphyso-épiphysaires. La ligne d'ossification est plus nette, plus régulière.

L'état clinique montre une légère amélioration, la taille (0,74) et le poids (9.000 gr.) sont en augmentation et l'enfant se tient mieux sur ses jambes.

Enfin le 17 novembre la taille est 0,75, le poids 10.110 gr. A ce moment les bourrelets ont disparu aux poignets et aux malléoles. Le chapelet costal n'existe plus. Le ventre n'est plus si gros. L'enfant se tient très bien sur ses jambes, et

marche sans traîner la jambe. Elle conserve cependant un léger degré de genu valgum.

Une dernière radiographie le 22 décembre confirme la guérison complète. L'architecture du squelette est devenue normale : ligne d'ossification du radius nette et régulière. Calcification plus accentuée de l'extrémité diaphyso-épiphysaire du cubitus.

OBSERVATION XIV (personnelle).

L'enfant Cécile V...est vue en consultation à l'Hôpital des Enfants-Malades, le 21 janvier 1929, à l'âge de deux ans ;

Sa mère a eu deux autres enfants : le premier, un peu chétif, a marché à 16 mois. Il a eu une bronchite, la rougeole, la diphtérie. Le deuxième a eu un mal de Pott. Il a été plâtré à 16 mois, il a eu 18 mois de plâtre. Il est en voie de guérison.

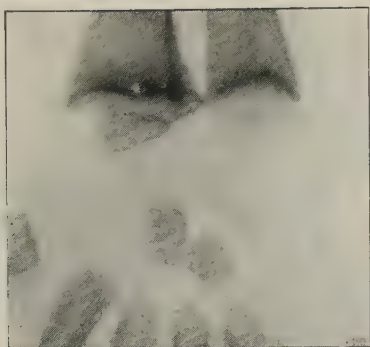
L'enfant Cécile a été nourrie six mois au sein, puis au biberon. Elle présente actuellement de grosses lésions de rachitisme, surtout marquées aux poignets ; elle présente de gros bourrelets épiphysaires et un petit chapelet costal. Mais surtout, *elle ne se tient pas sur ses jambes*. L'état général est médiocre, l'enfant n'a pas d'appétit.

Une radiographie faite le 22 janvier confirme ce rachitisme. Aux poignets la décalcification est nette, les ombres osseuses peu accentuées sont parsemées de taches claires. Les extrémités diaphyso-épiphysaires sont très élargies, présentant des excavations en forme de cupules. La ligne d'ossification est floue, irrégulière.

L'enfant est mise au traitement par l'Irrastérine Byla (solution huileuse au 1/100). Elle reçoit trois fois par jour V gouttes. Le 4 mars une nouvelle radiographie montre une certaine amélioration de l'état du squelette. Les ombres osseuses sont plus accentuées, les extrémités diaphyso-épiphysaires du radius et du cubitus sont moins élargies. La ligne d'ossification est descendue, elle est plus nette, plus régulière ; les excavations en cupules sont moins marquées.

L'état clinique aussi s'est amélioré. L'état général est meilleur, l'enfant a de l'appétit et surtout, *l'enfant fait ses premiers pas après 3 semaines de traitement et marche seule après 5 semaines.*

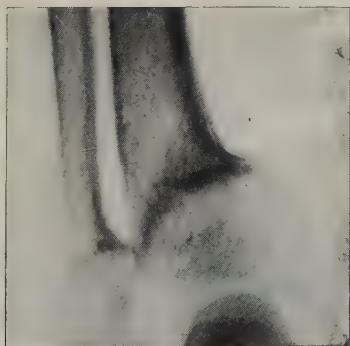
PLANCHE I



OBSERVATION X
Poignet gauche, 24 octobre 1928.



OBSERVATION X
Poignet gauche, 19 novembre 1928

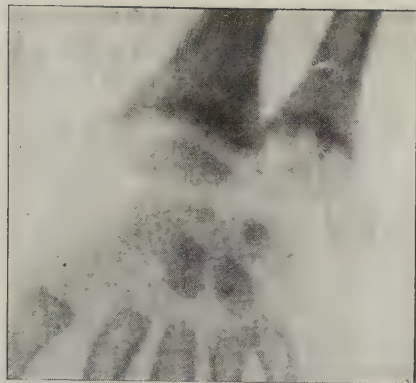


OBSERVATION XI
Cheville droite, 6 juin 1928.

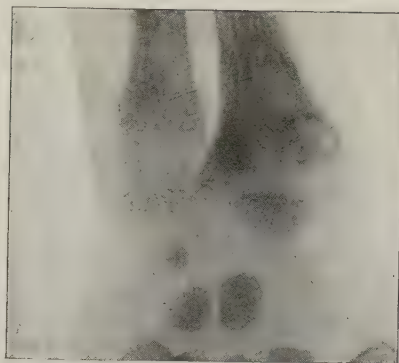


OBSERVATION XI
Cheville droite, 28 juillet 1928.

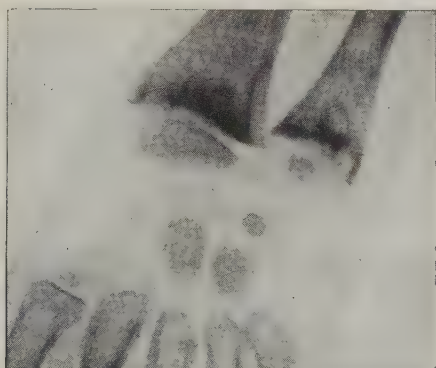
PLANCHE II



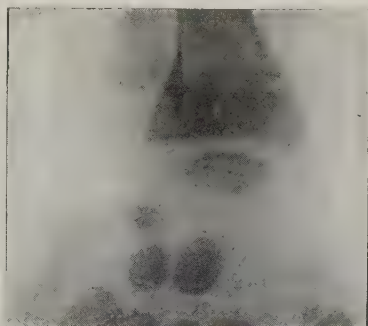
OBSERVATION XII
Poignet gauche, 3 octobre 1928.



OBSERVATION XIII
Poignet gauche, 31 août 1928.



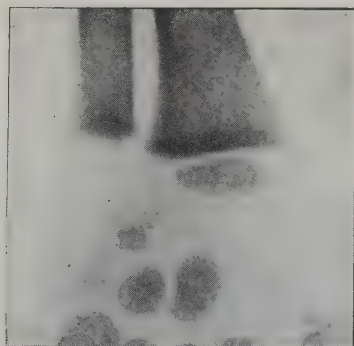
OBSERVATION XII
Poignet gauche, 29 octobre 1928.



OBSERVATION XIII
Poignet gauche, 25 septembre 1928.



OBSERVATION XII
Poignet gauche, 22 décembre 1928.



OBSERVATION XIII
Poignet gauche, 22 décembre 1928.

VIII. — CONCLUSIONS

L'ergostérine fut découverte en 1889 par le Français Ch. Tanret dans l'ergot de seigle, et son existence dans différents végétaux inférieurs fut mise en lumière par la suite par Gérard. Ce n'est qu'à partir de 1925 que les travaux d'expérimentateurs étrangers montraient les propriétés antirachitiques conférées à la cholestérine, puis finalement à l'ergostérine par l'irradiation aux rayons ultra-violet.

Cette découverte faisait suite à la constatation que certains aliments soumis à l'irradiation pouvaient acquérir les propriétés antirachitiques.

Les premiers essais sur le rachitisme expérimental du rat montraient de manière certaine l'action de l'ergostérine irradiée. Les essais cliniques qui eurent lieu par la suite confirmaient l'efficacité et l'innocuité de cette substance dans certaines maladies osseuses de l'adulte, dans la tétanie, mais surtout dans le rachitisme spontané de l'enfant.

L'ergostérine irradiée offre cet avantage qu'avec des doses infinitésimales, on peut prévenir et guérir rapidement le rachitisme, et les résultats que l'on obtient sont comparables à ceux que peut donner l'irradiation directe à la lumière solaire ou aux rayons ultra-violet.

En quelques semaines en effet, parfois même au bout de 10 jours l'on peut constater une amélioration notable de l'état général : le craniotabès disparaît, la fontanelle se rétrécit. Sur les radiographies l'on peut voir au bout de peu de temps l'augmentation du dépôt calcaire et le retour à une image normale.

En un ou deux mois, on peut considérer comme guéri le rachitisme évolutif, même lorsque l'enfant est atteint d'infections intercurrentes.

L'hypothèse du rachitisme comme maladie par carence d'une vitamine D doit être corrigée. Il ne paraît pas démontré que l'absence de facteur D soit la cause du rachitisme puisque dans la nourriture donnée à l'enfant se trouve toujours le profacteur D, susceptible de se transformer en facteur D par la lumière solaire.

D'après le Professeur Soula, le rachitisme pourrait être une insuffisance endocrinienne de l'élaboration des stérines, supports du facteur D, élaboration qui se ferait dans les conditions normales dans la rate principalement. L'ergostérine irradiée, le facteur D, ne serait qu'un correctif du rachitisme, et son rôle serait de suppléer cette élaboration déficiente.

Vu le Président de la thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Pour le Recteur
l'Inspecteur de l'Académie,
MAURELLET

BIBLIOGRAPHIE

- Tanret (Ch.)*. — C. R. Ac. Sciences, 1889, t. 108, p. 98
— Ann. phys. et chim., 1908, 8^e sér., t. XV.
Gérard. — C. R. Ac. Sciences, 1892, t. 114, p. 1544.
— Ibidem., 1895, t. 121, p. 723.
— Ibidem, 1898, t. 126, p. 909.
Tanret (G.). — C. R. Ac. Sciences, 1922, t. 174, p. 827.
Hess Weinstock et Helman. — J. Biol. Chem., 1925, t. 63, p. 305.
Hess Weinstock et Sherman. — Ibidem, 1926, t. 66, p. 145.
Steenbock et Black. — Ibidem, 1925, t. 64, p. 263.
Rosenheim et Webster. — Lancet, 1925, Vol. 1, p. 1025.
— Bioch. Jour., 1926, Vol. XX, n° 3.
— Ibidem, 1927, Vol. XXI, n° 2.
— Lancet, 1927, p. 622.
— Bioch. Jour., 1928, Vol. XXII, n° 3.
Rosenheim. — Bioch. Journ., 1927, p. 1335.
Hume, Smith et Smedley-Mac-Lean. — Bioch. Jour., 1928, Vol. XXII, n° 1.
Fabre et Simonnet. — C. R. Soc. Biol., 1926, t. 94, p. 455.
— Ibidem, 1928, 22 juin, p. 193.
— Bull. Soc. de Chimie biologique, 1928, t. X, n° 8.
Morton, Heilbronn et Kam. — Chem. Soc., 1927, août.
Windaus. — Nach Gesell d. Wiss. Göttinge, 1927.
— Ann. chem., t. 453, p. 101.
Pohl. — Nach Gesell d. Wiss. Göttinge, 1926.
Gyorgy. — Klin. Woch., 1927, 26 mars.

- Beumer et Falkenheim.* — Ibidem, 1927, 23 avril.
Beumer. — Ibidem., 1927, 14 mai.
Hottinger. — Deut. Med. Woch., 1927, 9 septembre.
Starlinger. — Ibidem.
Prinke. — Klin. Woch., 1927, 27 août, n° 35.
Volkers et Blum. — Med. Klin., 1927, n° 37.
Holtz. — Deut. Med. Woch., 1927, n° 17.
Seyderhelm et Tammann. — Klin. Woch., 1927, n° 25.
Urechia et Popoviciu. — C. R. Soc. Biol., 1928, n° 5, p. 405.
Strote. — Klin. Woch., 1928, n° 3.
Knoflach. — Wien. Klin. Woch., 1928, 24 mars.
Kreitman et Wolf. — Münch. Med. Woch., 1928, 13 avril.
Genoëse et Zallocco. — La pédiatria, 1928, n° 17.
Roussel et Guilhon. — C. R. Soc. Biol., 1928, 21 juillet, p. 592.
Dufestel. — Ultra-violet et chaleur radiante, 1928.
Rohmer, Woringer et Mlle Andersen. — Bull. Soc. péd., 1928, 20 mars, n° 3.
Marjan et Mme Odier Dollfus. — Bull. Soc. Péd., 1928, 20 mars, n° 3.
Lesne, Robert-Clément et Simon. — Bull. Soc. Péd., 1928, 20 mars, n° 3.
— Soc. Méd. des Hôp, Paris, 1928, 31 juillet.
Armand Delille et Bertrand. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 1928, 6 juillet.
Mouriquand, Bennher et Puig. — Soc. Méd. Hôp. Lyon, 1928, 26 juin.
Dejust, Mlle Van Stock et Dureuil. — C. R. Ac. Sciences, 1928, 23 juillet.
Soula, Remond et Cauquil. — Bul. Ac. Méd., 1928, in Informateur Médical, n° 232.
Nobécourt (Pr.). — Journal des praticiens, 1928, 21 juillet, n° 29.
Pretet et Kaplan. — Bull. Soc. Péd., 19 juin.

